



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Complicações infecciosas num doente com Anemia Aplástica: caso clínico

Mariana Fonseca Cruz da Silva

Julho'2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Complicações infecciosas num doente com Anemia Aplástica: caso clínico

Mariana Fonseca Cruz da Silva

Orientado por:

Dr^a Anabela Natália de Abreu Ferrão

Julho'2018

Resumo

A Anemia Aplástica é uma doença relativamente rara, caracterizada por pancitopenia e hipocelularidade da medula óssea, apresentando o maior pico de incidência na segunda década de vida. A forma inicial mais comum de apresentação da doença revela sinais e sintomas de anemia ou trombocitopenia. A neutropenia e as complicações infecciosas derivadas da mesma, representam atualmente a principal causa de mortalidade nestes doentes. Neste trabalho descreve-se o caso de um jovem com 14 anos, do sexo masculino, que é evacuado do país de origem para efetuar tratamento em Portugal. Apresentava um quadro inicial de fadiga e laboratorialmente evidenciava pancitopenia, com neutropenia de $60/\text{mm}^3$, sendo classificada como Anemia Aplástica muito grave. Em consequência da marcada neutropenia surgiram complicações: uma infeção aguda a *Parvovirus B19* e infeções por *Aspergillus fumigatus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter asburiae*. Foi realizado transplante de células hematopoiéticas progenitoras alogénico de irmão, dador compatível. Tendo por base este caso clínico discutem-se as complicações infecciosas em doentes com Anemia Aplástica.

Palavras-chave: Anemia Aplástica, neutropenia, *Aspergillus*

Abstract

Aplastic Anemia is a relatively rare disease characterized by pancytopenia and bone marrow hypocellularity, which has the highest incidence peak in the second decade of life. Classically, patients initially show signs and symptoms of anemia or thrombocytopenia. The leading cause of mortality is due to neutropenia and infectious complications. We report the case of a 14-year-old male with an initial presentation of fatigue, who is evacuated from the country of origin for treatment in Portugal. The laboratory analyses revealed pancytopenia, with neutropenia of $60/\text{mm}^3$, being classified as very severe Aplastic Anemia. Acute infection with *Parvovirus B19* was also present. Due to the marked neutropenia, infections by *Aspergillus fumigatus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter asburiae* were developed. Hematopoietic stem cell allogeneic transplantation from a compatible brother was performed. Using this case as a base, we discuss the infectious complications in patients with Aplastic Anemia.

Keywords: Aplastic Anemia, neutropenia, *Aspergillus*

Índice

Introdução	9
Caso Clínico	13
Discussão	15
Agradecimentos	21
Bibliografia	23
Quadros e Figuras	27

Introdução

A definição de Anemia Aplástica foi inicialmente apresentada por Paul Ehrlich no ano de 1888. A palavra aplástica deriva das palavras gregas “a” e “plasso” que significam sem forma, aludindo ao aspeto histológico da medula óssea nestes doentes. O termo anemia não é o mais correto pois existe uma diminuição não só da linhagem eritrocitária mas também da granulocítica e megacariocítica. De fato, a Anemia Aplástica é uma doença hematológica caracterizada por pancitopenia e uma diminuição ou ausência de células percursoras das três linhagens na medula óssea (1).

Em termos epidemiológicos, um estudo observacional de caso-controlo em Barcelona apurou uma incidência de 2,34 casos por 1 milhão de habitantes com uma distribuição bimodal de idades, a primeira dos 15 aos 24 anos e a segunda superior a 65 anos. A taxa de incidência era semelhante em ambos os sexos e na maioria dos casos, mais de dois terços, era classificada como grave ou muito grave (2).

Numa fase inicial do quadro clínico, a maioria dos doentes apresenta sinais e sintomas consequentes de pancitopenia avançada. A trombocitopenia manifesta-se por aparecimento espontâneo ou secundário a traumatismos minor, de equimoses e petéquias, hemorragia das gengivas, epistáxis e menorragia. Os sinais e sintomas de anemia podem surgir, tais como cansaço, palidez, dispneia e intolerância ao exercício físico. A infeção também pode ocorrer como manifestação inicial, em idade pediátrica (3). Na Anemia Aplástica, a presença de hepatoesplenomegalia e adenomegalias são atípicas no exame objetivo (4).

A Anemia Aplástica adquirida foi associada a radiação ionizante, a químicos como benzeno, a quimioterapia e outros fármacos que provocam lesão da medula óssea. Também foi ocasionalmente associada a infeções virais (hepatites A-E, hepatite não-A, não-B, não-C, *Epstein-Barr*, *Parvovirus B19*) e a doenças auto-imunes. Apesar de já terem sido documentadas várias etiologias, é frequentemente difícil determinar a causa em todos os doentes, sendo classificada como idiopática.

A Anemia Aplástica constitucional, de origem hereditária, em doenças como Anemia de Fanconi ou Disqueratose Congénita, está associada ao aparecimento de pancitopenia no início da vida e a anomalias físicas típicas, tais como atraso do desenvolvimento estatura-ponderal e deformidades esqueléticas entre outras (4).

A Anemia Aplástica adquirida é mediada por um processo imune, o que explica a resposta à terapia imunossupressora. Existe uma expansão oligoclonal de células T citotóxicas, que através da secreção de interferão- γ , induzem a apoptose de progenitores hematopoiéticos (5). O fator de transcrição T-bet, que regula a região do promotor do interferão- γ está supra-regulada nas células T dos doentes com anemia aplástica (6). Por outro lado, as células T reguladoras, que controlam e suprimem a atividade de células T auto-reactivas estão reduzidas (7). Numa minoria de casos, mutações nos genes do complexo do telómero resultam em baixa atividade da telomerase e na consequente redução da capacidade proliferativa das células progenitoras hematopoiéticas (8).

O diagnóstico é sugestivo quando as análises revelam: pancitopenia juntamente com reticulocitopenia absoluta (falência medular); menor número de células que são morfológicamente normais no esfregaço de sangue periférico; hipocelularidade da medula óssea, composta principalmente por tecido adiposo e estroma medular sem a presença de infiltrados malignos ou fibrose. Os critérios diagnósticos para classificar a Anemia Aplástica estão expostos na Tabela 1 (9).

O tratamento da Anemia Aplástica está dividido em duas abordagens, a terapia de suporte e a terapia específica. O tratamento é selecionado dependendo da idade do doente, da gravidade da doença e da disponibilidade de um doador compatível. As medidas de suporte incluem transfusões sanguíneas, a possível administração de G-CSF (fator estimulante de colónias de granulócitos), quelantes de ferro se existir sobrecarga e o tratamento de sintomas individuais. A terapia específica tem como objetivo obter uma recuperação hematopoiética e inclui a terapia imunossupressora ou transplante alogénico da medula óssea (10). A terapia imunossupressora mais eficaz é a combinação da globulina anti-timócito e ciclosporina, com recuperação hematológica em 60-70% dos casos e uma alta taxa de sobrevivência a longo prazo, como demonstrado em diversos estudos (11/12). O transplante é o único tratamento que alcança a cura da doença, contudo existe o risco de morte e morbilidade por complicações relacionadas com o transplante. O uso de antibióticos parentéricos de largo espectro estão indicados na presença de febre ou de infeção documentada na presença de neutropenia severa ($<500/\mu\text{L}$).

A história natural da Anemia Aplástica depende da sua classificação. A Anemia Aplástica moderada pode espontaneamente entrar em remissão e não necessitar de tratamento (13) enquanto que na Anemia Aplástica grave, a tendência é a progressão da

citopenia. O prognóstico está relacionado com a gravidade da apresentação inicial da doença, com pior prognóstico para as formas de Anemia Aplástica grave.

Antes do acesso à utilização de terapêutica transfusional, as complicações hemorrágicas representavam a principal causa de morbidade e mortalidade nestes doentes (14/15). Atualmente, esse papel é desempenhado pela neutropenia e pelas complicações infecciosas derivadas da mesma. O presente caso clínico pretende analisar essas complicações infecciosas num doente pediátrico.

Caso clínico

Adolescente de 13 anos, melanodérmico, natural de Cabo Verde, sem antecedentes pessoais e familiares relevantes, com bom desenvolvimento estatural e psicomotor, inicia quadro clínico caracterizado por astenia e desconforto abdominal em Março de 2016. Foi evacuado do país de origem um mês depois para continuação de cuidados médicos em Portugal. Laboratorialmente, verificou-se anemia ligeiramente microcítica com reticulocitopenia (contagem eritrocitária $2,38 \times 10^{12}/L$, Hb 6,9g/dL, hematócrito 18,9%, VGM 79,3fl, HGM 29,1pg, CMGH 36,7 g/dL, RDW 13,3% e reticulócitos de $1,67 \times 10^{12}/L$). No leucograma apresentava leucopenia ($2,09 \times 10^9/L$), neutropenia ($0,06 \times 10^9/L$), monocitopenia ($0,01 \times 10^9/L$), e trombocitopenia ($32\,000 \times 10^6/L$). Apresentava contagem linfocitária, basófilos e eosinófilos normais. Adicionalmente existia uma infeção aguda a *Parvovirus B19*. Foi realizado uma ecografia abdominal que não revelou alterações. O relatório anátomo-patológico da biópsia osteomedular demonstrou hipocelularidade severa da medula, confirmando o diagnóstico de Anemia Aplástica. De acordo com as análises laboratoriais, classificou-se como Anemia Aplástica muito grave (neutrófilos de $60/mm^3$). Devido à marcada neutropenia, decorreram múltiplas intercorrências infecciosas durante o internamento (Tabela 2).

Em junho de 2016, desenvolveu episódio de neutropenia febril. Em Julho de 2016, numa lesão ulcero-necrótica da asa esquerda do nariz (Figura 1) isolou-se em biópsia *Aspergillus fumigatus*. A TC dos seios perinasais (Figura 2 e 3) demonstrou um “espessamento e densificação dos tecidos moles da pirâmide nasal, principalmente da asa esquerda do nariz, com discreta proclividade para o interior da fossa nasal.” que foi resolvida com terapêutica antifúngica (posaconazol). As hemoculturas, exames séricos micológicos e a pesquisa de Ag-Galactomannan foram negativos. Em Setembro de 2016 apareceram lesões nodulares dos membros e uma úlcera perianal. A biópsia das lesões dos membros não revelou agente, contudo foram interpretadas como uma possível reação fúngica (fusariose), com regressão completa após terapêutica com voriconazol. Na úlcera perianal foi identificado *Klebsiella pneumoniae* multirresistente e *Enterobacter asburiae*. Em Outubro de 2016, foi isolado em hemocultura, *Klebsiella pneumoniae* multirresistente. Para além de antibioticoterapia, estava sob suporte transfusional de concentrado eritrocitário e plaquetário.

A 26 Outubro de 2016 foi submetido a transplante de células hematopoiéticas progenitoras, alogénico de irmão, dador compatível, sem intercorrências. Cumpriu protocolo terapêutico pré e pós- transplante. Verificou-se recuperação leucocitária, último pico febril bem como primeira hemocultura negativa a partir de D11 pós-transplante.

Data	Clínica	Estudo Microbiológico
Junho 2016	Febre	Hemoculturas negativas
Julho/Agosto 2016	Lesão da asa esquerda do nariz	<i>Aspergillus fumigatus</i>
Setembro 2016	1- Lesões nodulares das pernas 2- Úlcera perianal	1 – Negativo 2- <i>Klebsiella pneumoniae</i> multirresistente + <i>Enterobacter asburiae</i>
Outubro 2016	Febre	Hemoculturas positivas para <i>Klebsiella pneumoniae</i> multirresistente

Tabela 2 – Clínica e Estudo Microbiológico de Junho a Outubro 2016.

Discussão

A neutropenia severa e prolongada dos doentes com Anemia Aplástica aumenta a suscetibilidade a infeções bacterianas recorrentes e a infeção fúngica invasiva. A relevância do estudo das complicações infecciosas nestes doentes deve-se ao facto de representarem, atualmente, a principal causa de mortalidade.

A grande maioria dos doentes desenvolve pelo menos um episódio infeccioso, os episódios febris sem foco são os mais frequentes. A única variável identificada que distingue os doentes que desenvolveram mais do que um episódio febril, dos que não desenvolveram nenhum, é a contagem absoluta de neutrófilos e monócitos, na altura de admissão, tanto na população adulta (15), como na população pediátrica (16). Foi estabelecida uma relação entre a contagem absoluta de neutrófilos no início da infeção, com a sua gravidade, sendo que contagens inferiores resultam em infeções mais graves (17). Um outro estudo chega a conclusões ainda mais abrangentes, correlacionando a neutropenia, não só com episódios infecciosos mais graves, mas também a uma maior incidência de infeções fúngicas e a uma maior mortalidade atribuída a infeções (18). No nosso caso, temos uma contagem absoluta de neutrófilos de $60/\text{mm}^3$ à admissão que, dado a sua gravidade, resulta num episódio febril e, após um breve período, uma infeção fúngica.

Como exemplificado no nosso doente, as infeções mais frequentemente identificadas são infeções dos tecidos moles (lesão da asa do nariz, úlcera perianal e lesões nodulares da perna) e bacteriemias, apesar de se poder incluir neste grupo as infeções do trato respiratório inferior. As mais raras são as infeções do trato respiratório superior, gastrointestinais e urinárias. Na literatura encontrada não havia relato de alguma infeção do sistema nervoso central.

Os agentes bacterianos constituem os agentes mais comuns, seguidos dos fúngicos e virais. Entre os agentes bacterianos, os gram-positivos são os mais frequentes e os *Staphylococcus* coagulase-negativos são os patógenos isolados mais identificados, principalmente o *Staphylococcus epidermidis*. O *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* também estão incluídos no grupo de agentes bacterianos mais comuns, variando de percentagem conforme o estudo (16-18). A prevalência de bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa*, tem diminuído desde os anos 80, tal como acontece nos doentes oncológicos com neutropenia derivada de quimioterapia (17).

A *Klebsiella pneumoniae* multirresistente, isolada no nosso doente, pode ser responsável por infeções associadas a cuidados de saúde. Esta bactéria pode surgir após internamentos de longa duração (média 22 dias), em doentes com doença oncológica ou Anemia Aplástica com neutropenia marcada e prolongada. Num estudo foi apurada uma mortalidade alta, até cerca de 50%, após 14 dias do início da infeção (19).

O *Enterobacter asburiae* pertence à família de *Enterobacteriaceae* e está presente na flora comensal gastrointestinal, assim como no ambiente, na água e no solo. Está associado a imunossupressão e ao uso de antibioticoterapia (20). Na escassa literatura disponível sobre este agente, não existe qualquer registo em que surja como causa primária de úlceras, o que nos leva a concluir que o seu isolamento na úlcera perianal foi provavelmente o resultado de contaminação ou surge como agente oportunista devido à imunossupressão.

Dos agentes virais, os mais frequentes são os *Herpesvirus* e dentro destes o *Herpes simplex*. Dos agentes fúngicos, o género *Aspergillus* é o mais comum, com uma preponderância de espécies não-*fumigatus*. Infeções por micobactérias, por *Nocardia* e por *Pneumocystis carinii*, são raras.

A infeção por *Parvovirus* no contexto de Anemia Aplástica, como no nosso doente, é frequente. Num estudo com 30 doentes de idade pediátrica com Anemia Aplástica, o ADN foi identificado em seis doentes (20%) e os anticorpos IgM do *Parvovirus* foram identificados em quatro doentes (13,3%) (21). Em idade adulta esta relação é ainda mais marcada, com percentagens que chegam aos 40% (22). Contudo, há evidência que o perfil clínico e hematológico de um doente infetado é semelhante ao de um doente não infetado (21).

Tem sido descrita uma emergência de *Aspergillus* como causa *major* de morte. Num estudo, dos cinco doentes que desenvolveram sinusite fúngica por este agente, quatro faleceram. Todos os doentes que desenvolveram pneumonia fúngica pelo mesmo agente também faleceram. As infeções fúngicas constituíram a principal causa (40%) de óbito dos doentes que morreram de causas infecciosas. Contudo, a bacteriemia continua a ser uma causa de morte significativa, particularmente por *Pseudomonas aeruginosa*, apesar da introdução de tratamento adequado (17).

O *Aspergillus fumigatus* é o agente etiológico mais comum de Aspergilose invasiva. O diagnóstico é realizado usando métodos imagiológicos e laboratoriais. Os exames laboratoriais convencionais são pouco sensíveis e demorados, o que aliado ao facto de as hemoculturas serem frequentemente negativas, levou ao desenvolvimento de novos exames como o galactomannan, 1,3 β -D-glucano ou a deteção de sequências genómicas de ADN (23). A deteção do galactomannan sérico ou no lavado bronco-alveolar, é recomendado como marcador sensível para o diagnóstico de Aspergilose invasiva em pacientes adultos e pediátricos, para confirmação do diagnóstico presumível e identificação da infeção, num estágio precoce, em doentes de alto risco (24). No nosso caso este marcador revelou-se negativo, mas o uso concomitante de terapêutica antifúngica, seja terapêutica ou profilática, pode levar a falsos negativos.

A tomografia computadorizada torácica pode fazer parte da investigação pois o sinal do halo e o sinal do crescente de ar constituem sinais a pesquisar. Nenhum deles tem sensibilidade e especificidade suficiente para ser usado como exame isolado (25). Não foi realizada no nosso caso porque só está indicada na presença de suspeita clínica de Aspergilose invasiva pulmonar (26). O mesmo princípio foi aplicado à broncoscopia com lavado bronco-alveolar.

Para tratamento inicial de Aspergilose invasiva, o voriconazole é considerado o agente de eleição. Quando comparado com anfotericina B desoxicolato, apresentou taxas de resposta superiores (52,8% vs 31,6%) (27). A sua introdução no nosso doente causou regressão completa da infeção fúngica nas lesões nodulares das pernas.

Atualmente não existem recomendações para iniciar profilaxia antifúngica em doentes com Anemia Aplástica e neutropenia profunda ($<500/\text{mm}^3$) prolongada, principalmente em doentes pediátricos. O agente mais utilizado para esse efeito, o posaconazole, demonstrou ser o mais eficaz, evitando o aparecimento de doença fúngica invasiva em doentes de alto risco. A sua eficácia foi apresentada num estudo que concluiu que o seu uso profilático reduz o número de casos de doença fúngica invasiva, (28% no grupo profilático e 57% no grupo não profilático). Também reduziu a necessidade de usar tratamento empírico antifúngico, de 91% para 41% (28). Este agente não está aprovado como medida profilática em crianças com menos de 13 anos de idade.

Os critérios para definir infecção fúngica invasiva provada, provável ou possível foi estabelecida pelo *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group* em 2002 e a sua última revisão realizada em 2009 (Tabela 3 e 4) (29). O nosso caso não cumpre os critérios de infecção fúngica invasiva possível pois, apesar de cumprir o critério de hospedeiro (história recente de neutropenia inferior a $500/\text{mm}^3$ por mais de 10 dias, relacionada com o início da infecção), não cumpre o critério clínico porque não há sinais de sinusite na tomografia computadorizada dos seios perinasais.

O risco de uma infecção fúngica não foi associado ao sexo, raça, ou ao uso de um cateter venoso central. Contudo, como mencionado anteriormente, pacientes que desenvolveram infecções fúngicas invasivas tinham uma contagem absoluta de neutrófilos e monócitos significativamente mais baixa em relação a doentes que não desenvolveram infecções fúngicas, sendo a recuperação da contagem de neutrófilos o fator mais importante relacionado com a sobrevivência (17). No nosso caso foi conseguida em 11 dias pós-transplante, período compatível com um estudo que envolveu 41 doentes com Anemia Aplástica grave, em que o tempo médio para recuperação da contagem de neutrófilos foi de 10 dias pós-transplante (30). O transplante está associado a uma taxa de sobrevida a longo prazo superior a 80% (31) e sem esta recuperação hematológica o prognóstico do nosso doente seria muito reservado.

As infecções parasitárias também foram documentadas em doentes com Anemia Aplástica. Contudo, estas estão mais relacionadas com a contagem de eosinófilos, que se encontrava normal no nosso caso, o que poderá explicar a ausência do desenvolvimento de infecções helmínticas. O *Strongyloides stercoralis*, parasita que causa Estrongiloidíase, é relativamente comum, causando infecção disseminada e choque séptico quando associado a bacteriemia (32).

Uma das dificuldades encontradas na realização deste caso clínico foi a falta de estudos sobre os padrões infecciosos em doentes com Anemia Aplástica, em comparação com doentes oncológicos que desenvolveram neutropenia por quimioterapia. Muitas vezes, o controlo da febre ou da infecção, nos doentes com Anemia Aplástica, é extrapolada dos doentes com neutropenia pós-quimioterapia. A razão para isto reside provavelmente na raridade de casos, o que dificulta a recolha de dados e a criação de

guidelines. Dado o papel das infecções na taxa de mortalidade, principalmente a emergência de infecções fúngicas por *Aspergillus*, torna-se imperativo a criação de *guidelines* para o início da profilaxia e tratamento das mesmas. É também de realçar, dada a elevada mortalidade da infeção por *Klebsiella pneumoniae*, o papel que o transplante de células hematopoiéticas progenitoras alogénico desempenhou, não só na redução do risco de evolução para mielodisplasia, bem como na recuperação hematológica permanente e consequentemente da taxa de sobrevida aumentada neste jovem.

Agradecimentos

Gostava de agradecer acima de tudo à minha família e ao Bruno, por estarem sempre presentes e pelo apoio que me deram ao longo do curso.

Também gostava de agradecer à minha orientadora, Dr. Anabela Ferrão, pela disponibilidade que sempre demonstrou e pelo aconselhamento na realização deste trabalho final.

Um último agradecimento para o Dr. António Ramos por ter-me disponibilizado os exames complementares do presente caso clínico.

Bibliografia

- (1) Dolberg, O. and Levy, Y. (2014). Idiopathic aplastic anemia: Diagnosis and classification. *Autoimmunity Reviews*, 13(4-5), pp.569-5
- (2) Montane, E., Ibanez, L., Vidal, X., Ballarin, E., Puig, R., Garcia, N. and Laporte, J. (2008). Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. *Haematologica*, 93(4), pp.518-523.
- (3) Hartung, H., Olson, T. and Bessler, M. (2013). Acquired Aplastic Anemia in Children. *Pediatric Clinics of North America*, 60(6), pp.1311-1336.
- (4) Harrison, T. and Kasper, D. Síndromes de insuficiência medular incluindo anemia aplásica e mielodisplasia. In: *Harrison's principles of internal medicine 19^o edition*. New York: McGraw-Hill Medical Publ. Division; 2015; 130:662-667.
- (5) Sloan EM, Kim S, Maciejewski JP, Tisdale J, Follmann D, Young NS. (2002). Intracellular interferon-gamma in circulating and marrow T cells detected by flow cytometry and the response to immunosuppressive therapy in patients with aplastic anemia. *Blood*, 100(4), pp.1185-1191.
- (6) Solomou EE, Keyvanfar K, Young NS. (2006). T-bet, a Th1 transcription factor, is up-regulated in T cells from patients with aplastic anemia. *Blood*, 107(10), pp.3983-3991.
- (7) Solomou, E., Rezvani, K., Mielke, S., Malide, D., Keyvanfar, K., Visconte, V., Kajigaya, S., Barrett, A. and Young, N. (2007). Deficient CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ T regulatory cells in acquired aplastic anemia. *Blood*, 110(5), pp.1603-1606.
- (8) Fogarty, P., Yamaguchi, H., Wiestner, A., Baerlocher, G., Sloan, E., Zeng, W., Read, E., Lansdorp, P. and Young, N. (2003). Late presentation of dyskeratosis congenita as apparently acquired aplastic anaemia due to mutations in telomerase RNA. *The Lancet*, 362(9396), pp.1628-1630.
- (9) Rozman, C., Nomdedeu, B., Marin, P. and Montserrat, E. (1987). CRITERIA FOR SEVERE APLASTIC ANAEMIA. *The Lancet*, 330(8565), pp.955-957.
- (10) Scheinberg, P. and Young, N. (2012). How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*, 120(6), pp.1185-1196. 73.
- (11) Scheinberg, P., Wu, C., Nunez, O., Scheinberg, P., Boss, C., Sloan, E. and Young, N. (2009). Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective randomized study. *Haematologica*, 94(3), pp.348-354.

- (12) Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, Young NS. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995;85(11):3058-3065
- (13) Brock, K., Goldenberg, N., Graham, D., Liang, X. and Hays, T. (2013). Moderate aplastic anemia in children: preliminary outcomes for treatment versus observation from a single-institutional experience. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 35(2), pp.148-152.
- (14) Hamajima, A., Sasaki, R., Aoki, K. and Shibata, A. (1988). A notable change in mortality of aplastic anemia observed during the 1970s in Japan. *Blood*, 72, pp.995-99.
- (15) Vincent, P. and Gruchy, G. (1967). Complications and Treatment of Acquired Aplastic Anaemia. *British Journal of Haematology*, 13(6), pp.977-999.
- (16) Quarello, Paola, et al. "Epidemiology of Infections in Children with Acquired Aplastic Anaemia: a Retrospective Multicenter Study in Italy." *European Journal of Haematology*, vol. 88, no. 6, 2012, pp. 526–534.
- (17) Weinberger, M., Elattar, I., Marshall, D., Steinberg, S., Redner, R., Young, N. and Pizzo, P. (1992). Patterns of Infection in Patients with Aplastic Anemia and the Emergence of *Aspergillus* As a Major Cause of Death. *MEDICINE*, 71(1), pp.24-43.
- (18) Torres, H., Bodey, G., V. I. Rolston, K., M. Kantarjian, H., I. Raad, I. and P. Kontoyiannis, D. (2003). Infections in Patients with Aplastic Anemia: Experience at a tertiary care cancer center. *Cancer*, 98(1), pp.86-93.
- (19) Tofas, P., Skiada, A., Angelopoulou, M., Sipsas, N., Pavlopoulou, I., Tsaousi, S., Pagoni, M., Kotsopoulou, M., Perlorentzou, S., Antoniadou, A., Pirounaki, M., Skoutelis, A. and Daikos, G. (2016). Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies or aplastic anaemia: Analysis of 50 cases. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 47(4), pp.335-339.
- (20) Koth, K., Boniface, J., Chance, E. and Hanes, M. (2012). *Enterobacter asburiae* and *Aeromonas hydrophila*: Soft Tissue Infection Requiring Debridement. *Orthopedics*, 35(6), pp.e996-e999.
- (21) Gupta, V., Saini, I. and Nath, G. (2013). Prevalence of parvovirus B 19 infection in children with aplastic anemia. *Indian Pediatrics*, 50(5), pp.489-491.

- (22) Mishra, B., Malhotra, P., Ratho, R., Singh, M., Varma, S. and Varma, N. (2005). Human parvovirus B19 in patients with aplastic anemia. *American Journal of Hematology*, 79(2), pp.166-167.
- (23) Barton, R. (2013). *Laboratory Diagnosis of Invasive Aspergillosis: From Diagnosis to Prediction of Outcome*. Scientifica, 2013, pp.1-29.
- (24) Maertens, J. and Miceli, M. (2015). Role of Non-Culture-Based Tests, with an Emphasis on Galactomannan Testing for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 36(05), pp.650-661.
- (25) Kawel, N., Schorer, G., Desbiolles, L., Seifert, B., Marincek, B. and Boehm, T. (2011). Discrimination between invasive pulmonary aspergillosis and pulmonary lymphoma using CT. *European Journal of Radiology*, 77(3), pp.417-425.
- (26) Patterson, T., Thompson, G., Denning, D., Fishman, J., Hadley, S., Herbrecht, R., Kontoyiannis, D., Marr, K., Morrison, V., Nguyen, M., Segal, B., Steinbach, W., Stevens, D., Walsh, T., Wingard, J., Young, J. and Bennett, J. (2016). Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 63(4), pp.e1-e60.
- (27) Herbrecht, R., Denning, DW, Patterson, TF. (2002). Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of in-vasive aspergillosis. *N Engl J Med*, 347(6): 408-15.
- (28) Peterson, L., Ostermann, J., Rieger, H., Ostermann, H. and Rieger, C. (2013). Posaconazole prophylaxis - impact on incidence of invasive fungal disease and antifungal treatment in haematological patients. *Mycoses*, 56(6), pp.651-658.
- (29) De Pauw, B., Walsh, T., Donnelly, J., Stevens, D., Edwards, J., Calandra, T., Pappas, P., Maertens, J., Lortholary, O., Kauffman, C., Denning, D., Patterson, T., Maschmeyer, G., Bille, J., Dismukes, W., Herbrecht, R., Hope, W., Kibbler, C., Kullberg, B., Marr, K., Muñoz, P., Odds, F., Perfect, J., Restrepo, A., Ruhnke, M., Segal, B., Sobel, J., Sorrell, T., Viscoli, C., Wingard, J., Zaoutis, T. and Bennett, J. (2008). Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and

Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases*, 46(12), pp.1813-1821.

- (30) Zhou, J., Zhang, Y., Fu, Y., Zhu, X., Liang, L., Zu, Y., Wang, Q., Yu, F., Han, L., Fang, B., Wei, X. and Song, Y. (2016). [Outcome analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for 41 patients with severe aplastic anemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 37(8), pp.661-665.
- (31) Marotta, S., Pagliuca, S. and Risitano, A. (2014). Hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current evidence and recommendations. *Expert Review of Hematology*, 7(6), pp.775-789.
- (32) Valdez, J., Scheinberg, P., Young, N. and Walsh, T. (2009). Infections in Patients With Aplastic Anemia. *Seminars in Hematology*, 46(3), pp.269-276.

Quadros e Figuras

Critérios de Anemia Aplástica grave	
Celularidade da medula óssea	<30%
Presença de dois critérios:	
- Contagem de neutrófilos	500-200/mm
- Contagem de plaquetas	<20,000/mm
- Contagem de reticulócitos	<40,000/mm
Critério de Anemia Aplástica muito grave	
- Critérios de Anemia Aplástica grave +	
- Contagem de neutrófilos	<200/mm
Critério de Anemia Aplástica moderada	
Pacientes com pancitopenia que não preenchem os critérios de Anemia Aplástica grave.	

Tabela 1 – Critérios diagnósticos de Anemia Aplástica

Quadros e Figuras



Figura 1 – Lesão úlcero-necrótica da asa esquerda do nariz

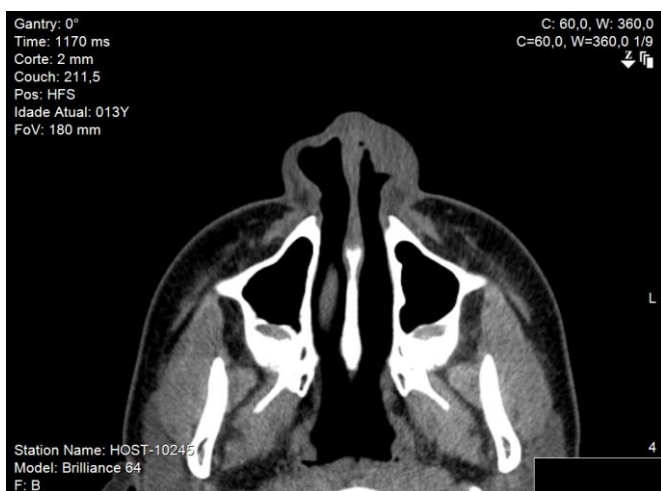


Figura 2 e 3 – Evolução da lesão úlcero-necrótica da asa esquerda do nariz em TC dos seios perinasais. Em Julho de 2016 (Figura 2), espessamento e densificação dos tecidos moles da pirâmide nasal, com discreta procidência para o interior da fossa nasal. Em Agosto de 2016 (Figura 3), resolução da lesão após terapêutica com posaconazol.

Quadros e Figuras

Table 1

Criteria for proven invasive fungal disease except for endemic mycoses

Analysis and specimen	Molds ^a	Yeasts ^a
Microscopic analysis: sterile material	Histopathologic, cytopathologic, or direct microscopic examination ^b of a specimen obtained by needle aspiration or biopsy in which hyphae or melanized yeast-like forms are seen accompanied by evidence of associated tissue damage	Histopathologic, cytopathologic, or direct microscopic examination ^b of a specimen obtained by needle aspiration or biopsy from a normally sterile site (other than mucous membranes) showing yeast cells—for example, <i>Cryptococcus</i> species indicated by encapsulated budding yeasts or <i>Candida</i> species showing pseudohyphae or true hyphae ^c
Culture		
Sterile material	Recovery of a mold or “black yeast” by culture of a specimen obtained by a sterile procedure from a normally sterile and clinically or radiologically abnormal site consistent with an infectious disease process, excluding bronchoalveolar lavage fluid, a cranial sinus cavity specimen, and urine	Recovery of a yeast by culture of a sample obtained by a sterile procedure (including a freshly placed [<24 h ago] drain) from a normally sterile site showing a clinical or radiological abnormality consistent with an infectious disease process
Blood	Blood culture that yields a mold ^d (e.g., <i>Fusarium</i> species) in the context of a compatible infectious disease process	Blood culture that yields yeast (e.g., <i>Cryptococcus</i> or <i>Candida</i> species) or yeast-like fungi (e.g., <i>Trichosporon</i> species)
Serological analysis: CSF	Not applicable	Cryptococcal antigen in CSF indicates disseminated cryptococcosis

^aIf culture is available, append the identification at the genus or species level from the culture results.

^bTissue and cells submitted for histopathologic or cytopathologic studies should be stained by Grocott-Gomori methenamine silver stain or by periodic acid Schiff stain, to facilitate inspection of fungal structures. Whenever possible, wet mounts of specimens from foci related to invasive fungal disease should be stained with a fluorescent dye (e.g., calcofluor or blankophor).

^c*Candida*, *Trichosporon*, and yeast-like *Geotrichum* species and *Blastoschizomyces capitatus* may also form pseudohyphae or true hyphae.

^dRecovery of *Aspergillus* species from blood cultures invariably represents contamination.

Tabela 3 - Critérios para Doença fúngica invasiva provada exceto micoses endêmicas. In: De Pauw, B., Walsh, T., Donnelly, J., Stevens, D., Edwards, J., Calandra, T., Pappas, P., Maertens, J., Lortholary, O., Kauffman, C., Denning, D., Patterson, T., Maschmeyer, G., Bille, J., Dismukes, W., Herbrecht, R., Hope, W., Kibbler, C., Kullberg, B., Marr, K., Muñoz, P., Odds, F., Perfect, J., Restrepo, A., Ruhnke, M., Segal, B., Sobel, J., Sorrell, T., Viscoli, C., Wingard, J., Zaoutis, T. and Bennett, J. (2008). Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clinical Infectious Diseases, 46(12), pp.1813-1821.

Table 2**Criteria for probable invasive fungal disease except for endemic mycoses**

Host factors ^a
Recent history of neutropenia ($<0.5 \times 10^9$ neutrophils/L [<500 neutrophils/mm ³] for >10 days) temporally related to the onset of fungal disease
Receipt of an allogeneic stem cell transplant
Prolonged use of corticosteroids (excluding among patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis) at a mean minimum dose of 0.3 mg/kg/day of prednisone equivalent for >3 weeks
Treatment with other recognized T cell immunosuppressants, such as cyclosporine, TNF- α blockers, specific monoclonal antibodies (such as alemtuzumab), or nucleoside analogues during the past 90 days
Inherited severe immunodeficiency (such as chronic granulomatous disease or severe combined immunodeficiency)
Clinical criteria ^b
Lower respiratory tract fungal disease ^c
The presence of 1 of the following 3 signs on CT:
Dense, well-circumscribed lesions(s) with or without a halo sign
Air-crescent sign
Cavity
Tracheobronchitis
Tracheobronchial ulceration, nodule, pseudomembrane, plaque, or eschar seen on bronchoscopic analysis
Sinonasal infection
Imaging showing sinusitis plus at least 1 of the following 3 signs:
Acute localized pain (including pain radiating to the eye)
Nasal ulcer with black eschar
Extension from the paranasal sinus across bony barriers, including into the orbit
CNS infection
1 of the following 2 signs:
Focal lesions on imaging
Meningeal enhancement on MRI or CT
Disseminated candidiasis ^d
At least 1 of the following 2 entities after an episode of candidemia within the previous 2 weeks:
Small, target-like abscesses (bull's-eye lesions) in liver or spleen
Progressive retinal exudates on ophthalmologic examination
Mycological criteria
Direct test (cytology, direct microscopy, or culture)
Mold in sputum, bronchoalveolar lavage fluid, bronchial brush, or sinus aspirate samples, indicated by 1 of the following:
Presence of fungal elements indicating a mold
Recovery by culture of a mold (e.g., <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Zygomycetes</i> , or <i>Scedosporium</i> species)
Indirect tests (detection of antigen or cell-wall constituents) ^e
Aspergillosis
Galactomannan antigen detected in plasma, serum, bronchoalveolar lavage fluid, or CSF
Invasive fungal disease other than cryptococcosis and zygomycoses
β -D-glucan detected in serum

NOTE. Probable IFD requires the presence of a host factor, a clinical criterion, and a mycological criterion. Cases that meet the criteria for a host factor and a clinical criterion but for which mycological criteria are absent are considered possible IFD.

^aHost factors are not synonymous with risk factors and are characteristics by which individuals predisposed to invasive fungal diseases can be recognized. They are intended primarily to apply to patients given treatment for malignant disease and to recipients of allogeneic hematopoietic stem cell and solid-organ transplants. These host factors are also applicable to patients who receive corticosteroids and other T cell suppressants as well as to patients with primary immunodeficiencies.

^bMust be consistent with the mycological findings, if any, and must be temporally related to current episode.

^cEvery reasonable attempt should be made to exclude an alternative etiology.

^dThe presence of signs and symptoms consistent with sepsis syndrome indicates acute disseminated disease, whereas their absence denotes chronic disseminated disease.

^eThese tests are primarily applicable to aspergillosis and candidiasis and are not useful in diagnosing infections due to *Cryptococcus* species or *Zygomycetes* (e.g., *Rhizopus*, *Mucor*, or *Absidia* species). Detection of nucleic acid is not included, because there are as yet no validated or standardized methods.

Tabela 4 – Critérios para Doença fúngica invasiva provável e possível exceto micoses endêmicas. In: De Pauw, B., Walsh, T., Donnelly, J., Stevens, D., Edwards, J., Calandra, T., Pappas, P., Maertens, J., Lortholary, O., Kauffman, C., Denning, D., Patterson, T., Maschmeyer, G., Bille, J., Dismukes, W., Herbrecht, R., Hope, W., Kibbler, C., Kullberg, B., Marr, K., Muñoz, P., Odds, F., Perfect, J., Restrepo, A., Ruhnke, M., Segal, B., Sobel, J., Sorrell, T., Viscoli, C., Wingard, J., Zaoutis, T. and Bennett, J. (2008). Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clinical Infectious Diseases, 46(12), pp.1813-1821.